

•肝胆疾病专题

右美托咪定麻醉对肝癌切除术患者免疫功能与术后苏醒质量的影响

陈昕, 王丝雨*, 曾婷, 李雪峰

(牡丹江医学院附属第二医院麻醉科, 黑龙江 牡丹江 157000)

摘要: **目的** 探讨右美托咪定应用于肝癌切除术中对患者T细胞亚群水平、自然杀伤细胞(NK)百分比、炎症因子水平及术后苏醒质量的影响。**方法** 选取2019年2月至2021年2月牡丹江医学院附属第二医院收治的64例行肝癌切除术的患者作为研究对象,采用随机数字表法将其分为对照组和试验组,各32例。试验组患者在麻醉诱导开始前先静脉注射盐酸右美托咪定注射液0.5 μg/kg 体重,10 min内完成输注,再恒速静脉泵注0.4 μg/(kg·h)至术毕关腹,对照组患者在麻醉诱导前15 min静脉注射等量0.9%氯化钠溶液,并采用同样方法静脉泵注等容量0.9%氯化钠溶液至术毕关腹。对比两组患者麻醉诱导前30 min(T₀)、插管时(T₁)以及拔管时(T₂)血压水平的波动情况,T₀、术后1 h(T₃)、术后24 h(T₄)、术后48 h(T₅)时T细胞亚群、NK百分比、γ-干扰素(IFN-γ)、白细胞介素-2(IL-2)、白细胞介素-10(IL-10)水平以及拔管后30 min苏醒质量。**结果** T₀~T₂时对照组患者收缩压呈升高趋势,舒张压呈先升后降趋势,且T₁、T₂时试验组患者收缩压和舒张压均显著低于对照组(P<0.05),而T₀~T₂时试验组患者收缩压和舒张压比较,差异均无统计学意义(均P>0.05);与T₀时比,T₃~T₅时两组患者CD4⁺/CD8⁺比值、NK百分比、血清IFN-γ、IL-2水平及试验组患者CD4⁺、CD8⁺百分比均呈先降后升趋势,两组患者血清IL-10水平呈先升后降趋势,对照组患者CD4⁺、CD8⁺百分比呈逐渐降低趋势,且T₃、T₄、T₅时试验组患者CD4⁺、CD8⁺百分比、CD4⁺/CD8⁺比值、血清IL-10水平及T₃时NK百分比均显著高于对照组,T₃、T₄、T₅时试验组血清IFN-γ、IL-2水平均显著低于对照组(均P<0.05),而T₄、T₅时两组患者NK百分比比较,差异均无统计学意义(均P>0.05);拔管后30 min试验组患者呛咳评分以及Riker镇静、躁动评分均显著低于对照组,而Ramsay镇静评分显著高于对照组(均P<0.05)。**结论** 在肝癌切除术中应用右美托咪定麻醉,有助于稳定患者血流动力学水平,控制患者应激反应和免疫抑制的发生,同时可提高患者术后的苏醒质量。

关键词: 肝癌切除术;右美托咪定;T细胞亚群;苏醒质量;γ-干扰素;白细胞介素-2;白细胞介素-10

中图分类号: R735.7

文献标识码: A

文章编号: 2096-3718.2022.04.0007.04

肝癌是一种发病率高、死亡率高的恶性肿瘤,肝癌切除术是目前治疗肝癌的主要手段,然而肝癌切除术手术时间长、创伤大,加之患者肝细胞遭受损伤,机体代谢与生物转化功能降低,内环境稳定性受到破坏,手术不仅易使机体产生强烈的应激反应,需使用较高的剂量麻醉及镇静药以维持麻醉深度,还会影响机体免疫功能,加速术后残余微小肿瘤的转移和复发。常规静脉麻醉联合吸入麻醉为胸科手术常用的麻醉方法,可抑制中枢神经,发挥松弛骨

骼肌、反射抑制、减轻疼痛的作用,但其麻醉深度与麻醉药物用量呈正相关,若增加麻醉药物用量,虽然可实现足够的麻醉深度,但易造成术后麻醉恢复时间延长,不良反应增多等问题^[1]。右美托咪定是一种特异性强、选择性高的α₂肾上腺素能受体激动剂,在全身麻醉以及机械通气时可发挥抗焦虑、镇痛的作用,降低患者术中交感神经系统的伤害性刺激,减轻炎症应激反应,稳定患者术中血流动力学水平,且不存在呼吸抑制^[2]。基于此,本研究旨

作者简介: 陈昕,大学本科,住院医师,研究方向:麻醉学。

通信作者: 王丝雨,大学本科,住院医师,研究方向:麻醉学。E-mail: 469348009@qq.com

[9] 何耀鹏,焦文萍,邓睿,等.腹腔镜联合胆道镜胆总管切开取石一期缝合术治疗肝外胆管结石的临床效果[J].广西医科大学学报,2017,34(10):1502-1504.

[10] 顾进,涂奎,王芳,等.血清肝功能指标对胆囊结石合并无症状继发性胆总管结石的诊断价值[J].中华消化外科杂志,2017,16(2):183-187.

[11] 汪杰,张军,鲁俊.腹腔镜联合胆道镜下胆总管切开探查取石术后一期缝合和T管引流术临床疗效分析[J].肝胆外科杂志,2020,28(4):300-304.

[12] 郭为佳,石玉宝,席江伟,等.腹腔镜胆总管切开一期缝合与T管引流治疗胆总管结石的疗效对比及对炎症因子、肝功能的影响[J].中国临床医生杂志,2018,46(5):570-573.

在探讨右美托咪定麻醉对肝癌切除术患者免疫功能与术后苏醒质量的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2019年2月至2021年2月牡丹江医学院附属第二医院收治的64例行肝癌切除术的患者作为研究对象,采用随机数字表法将其分为对照组和试验组,各32例。对照组患者中男性18例,女性14例;年龄36~66岁;平均(53.74±5.97)岁。试验组患者中男性16例,女性16例;年龄38~67岁,平均(55.96±6.79)岁。两组患者一般资料相比,差异无统计学意义($P>0.05$),组间具有可比性。纳入标准:符合《原发性肝癌的临床诊断与分期标准》^[3]中的相关诊断标准者;肿瘤位于肝脏一叶,无肝内或远处转移,可完全切除者;美国麻醉医师协会分级(ASA)^[4]I~II级者等。排除标准:存在其他恶性肿瘤者;有胆、肝器官以及其他腹部器官手术史者;存在精神疾病,无法完成手术者等。本研究已经院内医学伦理委员会审核批准,患者及其家属均已签署知情同意书。

1.2 麻醉方法 所有患者均行静脉麻醉联合吸入麻醉,具体操作如下:在开放静脉通路后,对患者的各项生命体征进行监测,并进行无创血压测试。试验组患者在麻醉诱导开始前先静脉注射盐酸右美托咪定注射液(成都倍特药业股份有限公司,国药准字H20193328,规格:1 mL:100 μg),剂量为0.5 μg/kg体质量,10 min内输注完毕,再恒速静脉泵注0.4 μg/(kg·h)至术毕关腹。对照组患者在麻醉诱导前15 min静脉注射等量0.9%氯化钠溶液(四川科伦药业股份有限公司,国药准字H51021158,规格:500 mL:4.5 g),并采用同样方法静脉泵注等容量0.9%氯化钠溶液至术毕关腹。两组患者麻醉诱导时静脉注射丙泊酚乳状注射液(西安力邦制药有限公司,国药准字H19990282,规格:20 mL:0.2 g)2 mg/kg体质量、枸橼酸芬太尼注射液(江苏恩华药业股份有限公司,国药准字H20113508,规格:2 mL:0.1 mg)3 μg/kg体质量及注射用顺苯磺酸阿曲库铵(江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字H20060869,规格:10 mg/支)0.2 mg/kg体质量,3 min后,行气管插管并连接麻醉装置。设置呼吸频率为12~15次/min,呼吸比为1:2,氧气流量为2 L/min,行机械通气。在维持麻醉过程中,静脉注射丙泊酚乳状注射液6~8 mg/(kg·h),吸入2%~3%吸入用七氟烷(上海恒瑞医药有限公司,国药准字H20070172,规格:120 mL/瓶)维持麻醉,每隔45 min间断给予注射用顺苯磺酸阿曲库铵3 mg。手术时根据脑电双频指数(BIS)调整麻醉药物,保持BIS在40~60。关腹时,停止所有麻醉药物。患者恢复自然呼吸、清醒后拔除气管导管,观察患

者待其稳定后送回病房,镇痛药配方为枸橼酸芬太尼注射液1.2 mg复合盐酸阿托司琼注射液(南京制药厂有限公司,国药准字H20010106,规格:2 mL:10 mg)20 mg,以生理盐水稀释至120 mL,并使用静脉自控镇痛泵(PCIA)镇痛,背景剂量2 mL/h,PCIA剂量2 mL,阻断时间10 min,最大输注量12 mL/h,术后48 h持续镇痛。

1.3 观察指标 ①血压水平。记录两组患者麻醉诱导前30 min(T_0)、插管时(T_1)以及拔管时(T_2)舒张压和收缩压水平的变化。②T细胞亚群水平和自然杀伤细胞(NK)百分比。在 T_0 、术后1 h(T_3)、术后24 h(T_4)、术后48 h(T_5)时采集患者肘静脉血2 mL,采用流式细胞仪检测两组患者T细胞亚群水平($CD4^+$ 、 $CD8^+$ 百分比)和NK百分比,并计算 $CD4^+/CD8^+$ 比值。③炎症因子。血液采集方法同②,离心(3 500 r/min,10 min)后,分离血清,使用酶联免疫吸附实验法检测两组患者 γ -干扰素($IFN-\gamma$)、白细胞介素-2(IL-2)、白细胞介素-10(IL-10)水平。④苏醒质量。拔管后30 min通过呛咳评分^[5]、Riker镇静、躁动评分^[6]及Ramsay镇静评分^[7]评价两组患者苏醒质量,其中呛咳评分标准:无呛咳为1分;呛咳1~2次为2分;呛咳3~4次为3分;呛咳5~10次为4分,呛咳10次以上为5分。Riker镇静、躁动评分标准:不能唤醒为1分;非常镇静为2分;镇静为3分;平静并且合作为4分;轻度躁动为5分;中度躁动为6分;重度躁动为7分,分值与躁动程度呈正比。Ramsay镇静评分标准:不安静,躁动不安为1分;完全清醒,安静合作为2分;嗜睡,仅对指令有反应为3分;睡眠状态,能唤醒为4分;入睡,对较强刺激有反应为5分;深睡状态,难以唤醒为6分。分值与镇静程度呈正比,2~4分为镇静满意。

1.4 统计学方法 通过SPSS 21.0统计软件处理数据,计数资料以[例(%)]表示,采用 χ^2 检验;计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,两组间比较采用 t 检验,多时间点比较采用重复测量方差分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血压水平 T_0 ~ T_2 时对照组患者收缩压呈升高趋势,舒张压呈先升后降趋势,差异有统计学意义($P<0.05$),而 T_0 ~ T_2 时试验组患者收缩压和舒张压变化不大,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$),且 T_1 、 T_2 时,试验组患者收缩压和舒张压均显著低于对照组,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),见表1。

2.2 T细胞亚群和NK百分比 与 T_0 时比, T_3 ~ T_5 时,两组患者 $CD4^+/CD8^+$ 比值、NK百分比及试验组患者 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 百分比均呈先降后升趋势,对照组患者 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 百分比呈逐渐降低趋势,且 T_3 、 T_4 、 T_5 时试验组患者 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 百分比、 $CD4^+/CD8^+$ 比值及 T_3 时NK百分比均

显著高于对照组, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$), 而 T_4 、 T_5 时两组患者 NK 百分比比较, 差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$), 见表 2。

2.3 炎性因子水平 与 T_0 时比, $T_3 \sim T_5$ 时两组患者血清 IFN- γ 、IL-2 水平均呈先降后升趋势, 且 T_3 、 T_4 、 T_5 时试验组均显著低于对照组, 而两组患者血清 IL-10 水平均呈先升后降趋势, 且 T_3 、 T_4 、 T_5 时试验组均显著高于对照组, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$), 见表 3。

2.4 苏醒质量 拔管后 30 min 试验组患者呛咳评分和 Riker 镇静、躁动评分均显著低于对照组, 而 Ramsay 镇静评分显著高于对照组, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$), 见表 4。

3 讨论

行肝癌切除术的患者常伴随肝功能损伤, 且在手术期间肝脏会出现缺血再灌注损伤, 增加交感神经的兴奋性, 从而使机体出现应激反应, 增加心肌耗氧量, 最终加大术

表 1 两组患者血压水平比较 ($\bar{x} \pm s$, mmHg)

组别	例数	收缩压			舒张压		
		T_0	T_1	T_2	T_0	T_1	T_2
对照组	32	128.88 ± 20.21	145.33 ± 20.31*	155.39 ± 17.69*#	81.37 ± 13.71	97.33 ± 10.12*	88.31 ± 10.06*
试验组	32	131.22 ± 15.19	131.77 ± 15.82	131.03 ± 12.62	80.23 ± 12.54	83.62 ± 9.77	82.31 ± 10.97
<i>t</i> 值		0.524	2.980	6.341	0.347	5.513	2.280
<i>P</i> 值		>0.05	<0.05	<0.05	>0.05	<0.05	<0.05

注: 与 T_0 时比, * $P < 0.05$; 与 T_1 时比, # $P < 0.05$ 。1 mmHg=0.133 kPa。

表 2 两组患者 T 细胞亚群和 NK 百分比比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	CD4 ⁺ (%)				CD8 ⁺ (%)			
		T_0	T_3	T_4	T_5	T_0	T_3	T_4	T_5
对照组	32	38.49 ± 3.87	27.01 ± 2.47*	25.36 ± 3.39* [△]	24.97 ± 3.87* [△]	23.41 ± 1.62	19.22 ± 2.12*	19.11 ± 2.15*	18.97 ± 3.01*
试验组	32	38.51 ± 3.79	32.51 ± 3.81*	31.54 ± 2.77*	37.02 ± 4.06 [△] ▲	23.33 ± 1.56	21.11 ± 2.01*	22.34 ± 4.29	22.91 ± 2.51 [△]
<i>t</i> 值		0.021	6.852	7.986	12.153	0.201	3.660	3.808	5.687
<i>P</i> 值		>0.05	<0.05	<0.05	<0.05	>0.05	<0.05	<0.05	<0.05

组别	例数	CD4 ⁺ /CD8 ⁺				NK(%)			
		T_0	T_3	T_4	T_5	T_0	T_3	T_4	T_5
对照组	32	1.87 ± 0.11	1.33 ± 0.01*	1.32 ± 0.09*	1.33 ± 0.02*	18.54 ± 4.01	11.33 ± 2.74*	10.62 ± 3.41*	17.55 ± 3.32 [△] ▲
试验组	32	1.82 ± 0.12	1.51 ± 0.12*	1.43 ± 0.22*	1.76 ± 0.19 [△] ▲	18.97 ± 3.64	13.55 ± 4.61*	11.13 ± 5.14*	19.04 ± 4.36 [△] ▲
<i>t</i> 值		1.737	8.456	2.618	12.732	0.449	2.342	0.468	1.538
<i>P</i> 值		>0.05	<0.05	<0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	>0.05

注: 与 T_0 时比, * $P < 0.05$; 与 T_3 时比, [△] $P < 0.05$; 与 T_4 时比, [▲] $P < 0.05$ 。NK: 自然杀伤细胞。

表 3 两组患者炎性因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$, pg/mL)

组别	例数	IFN- γ				IL-2			
		T_0	T_3	T_4	T_5	T_0	T_3	T_4	T_5
对照组	32	91.37 ± 12.61	82.31 ± 10.89*	110.33 ± 8.45* [△]	112.56 ± 4.01* [△]	81.42 ± 7.41	73.33 ± 7.81*	104.62 ± 9.75* [△]	109.13 ± 10.09* [△]
试验组	32	91.33 ± 12.99	74.46 ± 6.35*	96.31 ± 7.06 [△]	98.33 ± 9.14* [△]	80.55 ± 6.41	53.64 ± 6.41*	88.24 ± 13.52* [△]	90.52 ± 8.76* [△]
<i>t</i> 值		0.012	3.523	7.203	8.065	0.502	11.024	5.559	7.879
<i>P</i> 值		>0.05	<0.05	<0.05	<0.05	>0.05	<0.05	<0.05	<0.05

组别	例数	IL-10			
		T_0	T_3	T_4	T_5
对照组	32	22.39 ± 2.98	28.92 ± 5.72*	35.36 ± 10.92* [△]	27.62 ± 7.92* [▲]
试验组	32	22.27 ± 3.27	34.26 ± 6.09*	43.71 ± 5.82* [△]	32.48 ± 8.72* [▲]
<i>t</i> 值		0.153	3.615	3.817	2.334
<i>P</i> 值		>0.05	<0.05	<0.05	<0.05

注: 与 T_0 时比, * $P < 0.05$; 与 T_3 时比, [△] $P < 0.05$; 与 T_4 时比, [▲] $P < 0.05$ 。IFN- γ : γ -干扰素; IL-2: 白细胞介素-2; IL-10: 白细胞介素-10。

表4 两组患者苏醒质量比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	例数	呛咳评分	Riker 镇静、躁动评分	Ramsay 镇静评分
对照组	32	2.87 ± 1.03	4.42 ± 0.67	2.03 ± 0.41
试验组	32	2.23 ± 0.41	2.04 ± 0.53	2.36 ± 0.37
t 值		3.266	15.760	3.380
P 值		<0.05	<0.05	<0.05

中的麻醉风险。此外, 麻醉方法和镇痛药物可抑制细胞和体液免疫功能, 导致患者预后不良^[8]。常规麻醉方式虽可抑制中枢神经, 抑制应激反应, 但需使用较高剂量的麻醉及镇静药以维持麻醉深度, 会增加临床麻醉的风险^[9]。因此积极探索安全、有效的麻醉方式对保护患者脏器功能, 减轻机体应激反应具有重要意义。

右美托咪定能够对 α_2A 受体亚型发挥作用, 减少去甲肾上腺素释放、抑制神经元兴奋、中断疼痛信号传导, 同时可激动突触后膜受体, 降低交感神经活性, 进而降低患者血压及心率水平, 维持血流动力学稳定; 同时该药物还能够激动中枢神经系统 α 受体最密集区域的脑干蓝斑核, 引发维持自然的非动眼睡眠状态, 发挥抗交感、镇痛、镇静的效果^[10]。本研究结果显示, T_1 、 T_2 时试验组患者的收缩压和舒张压及拔管后 30 min 呛咳评分和 Riker 镇静、躁动评分均显著低于对照组, 而拔管后 30 min Ramsay 镇静评分显著高于对照组, 表明右美托咪定应用于肝癌切除术中, 可稳定患者血流动力学水平, 提高患者苏醒质量。

手术创伤和麻醉应激状态可使患者的免疫状态产生影响, T 淋巴细胞亚群可评估机体免疫功能, 其中 $CD4^+$ 百分比可调控或辅助其他淋巴细胞发挥免疫调节的作用; $CD8^+$ 百分比为免疫抑制细胞, 对免疫应答起负性调节作用; $CD4^+/CD8^+$ 比值可反映机体免疫平衡, 其降低提示机体免疫功能低下, 患者预后不良; NK 可杀伤肿瘤细胞, 并通过介导靶细胞的死亡抑制肿瘤的转移, 在抗肿瘤和自身免疫性疾病中发挥着重要的作用^[11]。此外, 细胞因子是由患者的免疫细胞分泌的、具有调节作用的活性因子, 肿瘤患者血清中 IFN- γ 和 IL-2 等 Th1 细胞因子升高, 参与机体炎症反应和免疫应答, 而 Th2 细胞因子 IL-10 水平下降, 则启动抑炎细胞因子基因的表达, 从而导致炎症反应减弱, Th1/Th2 平衡被破坏, 患者将处于免疫抑制状态, 因此检测血清炎症因子水平可评估患者预后^[12]。本研究结果显示, $T_3 \sim T_5$ 时试验组患者 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 百分比、 $CD4^+/CD8^+$ 比值、血清 IL-10 水平及 T_3 时 NK 百分比均显著高于对照组, $T_3 \sim T_5$ 时试验组血清 IFN- γ 、IL-2 水平均显著低于对照组, 表明右美托咪定可以控制患者术后应激反应和免疫抑制的发生, 促进患者恢复。分析其原因可能为, 右美托咪定可通过激活中枢神经系统 α_2 -AR, 降低交

感神经活性及儿茶酚胺浓度, 减轻围术期应激反应及其耦联的免疫抑制, 介导细胞免疫反应, 从而有效缓解机体免疫抑制状态, 发挥细胞免疫调节功能, 进而提高患者免疫功能, 促进病情恢复^[13]。

综上, 在肝癌切除术中应用右美托咪定麻醉, 有助于稳定患者血流动力学水平, 控制患者应激反应和免疫抑制的发生, 同时可提高患者术后的苏醒质量, 值得在临床上进行推广。

参考文献

- [1] 石国荣, 魏秀琴, 王雪芳, 等. 右美托咪定对老年肝癌切除术患者脑氧代谢及血清 DynA1-13、NSE 含量的干预效果 [J]. 中国临床研究, 2020, 33(3): 294-298.
- [2] 罗超, 杨蓓, 刘晓鹏. 右美托咪定复合全身麻醉对肝癌切除术患者麻醉效果和血流动力学的影响 [J]. 中国医药, 2019, 14(5): 742-746.
- [3] 中国抗癌协会肝癌专业委员会. 原发性肝癌的临床诊断与分期标准 [J]. 中华肝脏病杂志, 2001, 9(6): 324.
- [4] 李响. 美国麻醉医师协会分级在老年肝癌患者外科治疗风险评估中的作用 [J]. 实用老年医学, 2015, 29(9): 755-758.
- [5] 崔旭蕾, 马满娇, 胡艳君, 等. 瑞芬太尼与右美托咪定用于预防全麻苏醒期呛咳反射及血流动力学波动的比较 [J]. 基础医学与临床, 2015, 35(6): 812-816.
- [6] 左四琴, 王艳. 基于 Riker 镇静-躁动评分的护理对神经外科 ICU 躁动患者并发症的影响 [J]. 中华现代护理杂志, 2014, 20(11): 1316-1318.
- [7] 郅晓娟, 郑文婧, 郭洪艳, 等. 右美托咪定辅助老年患者镇静时脑电双频指数与 Ramsay 镇静评分的相关性 [J]. 中国新药与临床杂志, 2017, 36(5): 283-287.
- [8] 黄国喜, 陈丹. 右美托咪定复合舒芬太尼对肝癌患者术中血流变学及应激反应的影响分析 [J]. 河北医药, 2016, 38(20): 3118-3120.
- [9] 王灿灿, 孙倩倩, 余健. 右美托咪定对老年肝癌病人术后炎症及认知功能的影响 [J]. 蚌埠医学院学报, 2021, 46(10): 1396-1399.
- [10] 张海清, 韩田. 右美托咪定辅助麻醉对结肠癌根治术患者术中血流动力学指标及术后认知功能、辅助 T 淋巴细胞 1 和 2 细胞因子影响 [J]. 临床误诊误治, 2018, 31(8): 39-44.
- [11] 高慧, 姬乐, 王敏, 等. 右美托咪定对胃癌手术患者免疫状况的影响 [J]. 癌症进展, 2016, 14(8): 774-776, 779.
- [12] 姚远. 右美托咪定对乳腺癌根治术患者 Th1/Th2 细胞因子及免疫功能的影响 [J]. 海南医学院学报, 2017, 23(19): 2724-2727.
- [13] 张帮健, 魏寿存, 杨小燕. 右美托咪定联合丙泊酚麻醉对肝癌切除术患者围手术期血清细胞因子和术后苏醒质量的影响 [J]. 实用肝脏病杂志, 2019, 22(2): 264-267.